

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

褥瘡・皮膚潰瘍治療剤

ファイブラスト[®]スプレー250

ファイブラスト[®]スプレー500

FIBLAST[®]spray

剤形	外用液剤（噴霧剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意 ― 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ファイブラストスプレー250： 凍結乾燥品：1 バイアル中トラフェルミン（遺伝子組換え）250 μ g （30 万国際標準単位） 添付溶解液：注射用水（2.5mL） 添加物としてベンザルコニウム塩化物を含有 ファイブラストスプレー500： 凍結乾燥品：1 バイアル中トラフェルミン（遺伝子組換え）500 μ g （60 万国際標準単位） 添付溶解液：注射用水（5mL） 添加物としてベンザルコニウム塩化物を含有
一般名	和名：トラフェルミン（遺伝子組換え） 洋名：Trafermin（genetical recombination）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2001 年 4 月 4 日 薬価基準収載年月日：2001 年 6 月 1 日 販売開始年月日：2001 年 6 月 1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合わせ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： https://www.kaken.co.jp/

本 IF は 2023 年 6 月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	6
1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	6
2. 製品の治療学的特性	1	11. 別途提供される資材類	6
3. 製品の製剤学的特性	1	12. その他	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	V. 治療に関する項目	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 効能又は効果	7
(1) 承認条件	1	2. 効能又は効果に関連する注意	7
(2) 流通・使用上の制限事項	1	3. 用法及び用量	7
6. RMPの概要	1	(1) 用法及び用量の解説	7
II. 名称に関する項目	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	7
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する注意	8
(1) 和 名	2	5. 臨床成績	8
(2) 洋 名	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(3) 名称の由来	2	(2) 臨床薬理試験	8
2. 一般名	2	(3) 用量反応探索試験	8
(1) 和 名 (命名法)	2	(4) 検証的試験	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(5) 患者・病態別試験	12
(3) ステム (stem)	2	(6) 治療的使用	12
3. 構造式又は示性式	2	(7) その他	13
4. 分子式及び分子量	2	VI. 薬効薬理に関する項目	14
5. 化学名 (命名法) 又は本質	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 薬理作用	14
III. 有効成分に関する項目	3	(1) 作用部位・作用機序	14
1. 物理化学的性質	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(1) 外観・性状	3	(3) 作用発現時間・持続時間	18
(2) 溶解性	3	VII. 薬物動態に関する項目	19
(3) 吸湿性	3	1. 血中濃度の推移	19
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(5) 酸塩基解離定数	3	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(6) 分配係数	3	(3) 中毒域	19
(7) その他の主な示性値	3	(4) 食事・併用薬の影響	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	(1) 解析方法	19
IV. 製剤に関する項目	4	(2) 吸収速度定数	19
1. 剤 形	4	(3) 消失速度定数	19
(1) 剤形の区別	4	(4) クリアランス	19
(2) 製剤の外観及び性状	4	(5) 分布容積	19
(3) 識別コード	4	(6) その他	20
(4) 製剤の物性	4	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	20
(5) その他	4	(1) 解析方法	20
2. 製剤の組成	4	(2) パラメータ変動要因	20
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	4	4. 吸 収	20
(2) 電解質等の濃度	4	5. 分 布	20
(3) 熱量	4	(1) 血液 - 脳関門通過性	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 血液 - 胎盤関門通過性	20
4. 力価	4	(3) 乳汁への移行性	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	4	(4) 髄液への移行性	20
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	(5) その他の組織への移行性	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	(6) 血漿蛋白結合率	20
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	5	6. 代 謝	21
9. 溶出性	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	21
10. 容器・包装	6	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種, 寄与率	21
(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
(2) 包装	6		

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率	21	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	31
7. 排泄	21	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	31
8. トランスポーターに関する情報	21	11. 再審査期間	31
9. 透析等による除去率	21	12. 投薬期間制限に関する情報	31
10. 特定の背景を有する患者	21	13. 各種コード	32
11. その他	21	14. 保険給付上の注意	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	22	XI. 文献	33
1. 警告内容とその理由	22	1. 引用文献	33
2. 禁忌内容とその理由	22	2. その他の参考文献	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22	XII. 参考資料	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22	1. 主な外国での発売状況	34
5. 重要な基本的注意とその理由	23	2. 海外における臨床支援情報	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23	XIII. 備考	35
(1) 合併症・既往歴等のある患者	23	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	35
(2) 腎機能障害患者	23	(1) 粉砕	35
(3) 肝機能障害患者	23	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	35
(4) 生殖能を有する者	23	2. その他の関連資料	35
(5) 妊婦	24	(1) GS1 コード	35
(6) 授乳婦	24	(2) 取扱説明書	35
(7) 小児等	24		
(8) 高齢者	24		
7. 相互作用	24		
(1) 併用禁忌とその理由	24		
(2) 併用注意とその理由	24		
8. 副作用	24		
(1) 重大な副作用と初期症状	24		
(2) その他の副作用	24		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27		
10. 過量投与	27		
11. 適用上の注意	27		
12. その他の注意	27		
(1) 臨床使用に基づく情報	27		
(2) 非臨床試験に基づく情報	27		
IX. 非臨床試験に関する項目	28		
1. 薬理試験	28		
(1) 薬効薬理試験	28		
(2) 安全性薬理試験	28		
(3) その他の薬理試験	28		
2. 毒性試験	28		
(1) 単回投与毒性試験	28		
(2) 反復投与毒性試験	29		
(3) 遺伝毒性試験	29		
(4) がん原性試験	29		
(5) 生殖発生毒性試験	29		
(6) 局所刺激性試験	29		
(7) その他の特殊毒性	30		
X. 管理的事項に関する項目	31		
1. 規制区分	31		
2. 有効期間	31		
3. 包装状態での貯法	31		
4. 取扱い上の注意	31		
5. 患者向け資材	31		
6. 同一成分・同効薬	31		
7. 国際誕生年月日	31		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	31		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フィブラストスプレーは、遺伝子組換え技術によりサイオス社（アメリカ）が大腸菌を用いて製造したヒト塩基性線維芽細胞増殖因子（basic fibroblast growth factor : bFGF）を主成分とする褥瘡・皮膚潰瘍治療剤である。

bFGF は 1974 年 Gospodarowicz がウシ脳下垂体から線維芽細胞の増殖を著しく促進するたん白質として発見し、FGF と命名したことからその研究が始まった。その後 1985 年に Esch らがウシ bFGF の全アミノ酸配列を解明し、続いて 1986 年にサイオス社の Abraham らがヒト bFGF 遺伝子の全 DNA 配列を明らかにし遺伝子組換え型の bFGF が得られたことから、bFGF の基礎及び臨床応用研究が飛躍的に進展した。その結果、bFGF が線維芽細胞の増殖を促進するのみならず、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞や表皮細胞など創傷治癒に関わる種々の細胞に対し遊走や増殖を促進することが明らかになった。

科研製薬株式会社は、1988 年にサイオス社とライセンス契約を締結し、1989 年より研究開発を進めた。その結果、非臨床試験において血管新生及び肉芽形成促進作用などにより創傷治癒を促進することが明らかにされ、さらに臨床試験において本剤の褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）に対する有効性及び安全性が確認され、2001 年 4 月に製造承認を取得、同年 6 月より販売を開始した。

また、2009 年 6 月に再審査申請を行った結果、2010 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 血管新生作用及び線維芽細胞増殖促進作用により新生血管に富んだ良性肉芽を形成させる。（*in vitro*、ウサギ、ラット、ヒト）（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 1 日 1 回、5 噴霧で褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）の創傷治癒を促進させる。（「V. 治療に関する項目」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (3) 使用成績調査における安全性解析対象 3,411 例において、副作用発現症例率は 3.66%（125/3,411 例）であった。主な副作用は、過剰肉芽組織 35 件（1.03%）、投与部位の疼痛 8 件（0.23%）等であった（「VIII. 8. 副作用」の項を参照）。

3. 製品の製剤学的特性

使用が簡便なスプレータイプの外用液剤である。（「IV. 製剤に関する項目」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	-
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	-
最適使用推進ガイドライン	無	-
保険適用上の留意事項通知	無	-

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

フィブラスト[®]スプレー250、フィブラスト[®]スプレー500

(2) 洋 名

Fiblast[®]Spray250、Fiblast[®]Spray500

(3) 名称の由来

主成分である bFGF (basic fibroblast growth factor : 塩基性線維芽細胞増殖因子) の Fibroblast より命名。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

トラフェルミン (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Trafermin (genetical recombination) (JAN)

Trafermin (INN)

(3) ステム (stem)

-fermin : fibroblast 成長因子

3. 構造式又は示性式

R-Gly-Ser-Ile-Thr-Thr-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Gly-Ala-Phe-Pro-Pro-Gly-His-Phe-Lys-Asp-Pro-Lys-Arg-Leu-Tyr-Cys-Lys-Asn-Gly-Gly-Phe-Phe-Leu-Arg-Ile-His-Pro-Asp-Gly-Arg-Val-Asp-Gly-Val-Arg-Glu-Lys-Ser-Asp-Pro-His-Ile-Lys-Leu-Gln-Leu-Gln-Ala-Glu-Glu-Arg-Gly-Val-Val-Ser-Ile-Lys-Gly-Val-Cys-Ala-Asn-Arg-Tyr-Leu-Ala-Met-Lys-Glu-Asp-Gly-Arg-Leu-Leu-Ala-Ser-Lys-Cys-Val-Thr-Asp-Glu-Cys-Phe-Phe-Phe-Glu-Arg-Leu-Glu-Ser-Asn-Asn-Tyr-Asn-Thr-Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Thr-Ser-Trp-Tyr-Val-Ala-Leu-Lys-Arg-Thr-Gly-Gln-Tyr-Lys-Leu-Gly-Ser-Lys-Thr-Gly-Pro-Gly-Gln-Lys-Ala-Ile-Leu-Phe-Leu-Pro-Met-Ser-Ala-Lys-Ser

R=Ala-Ala (65%以上)

R=Ala (35%以下)

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$ (65%以上) 及び $C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$ (35%以下)

分子量 : 17,122.42 及び 17,051.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 : ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される 154 個 ($C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$; 分子量 : 17,122.42) 及び 153 個 ($C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$; 分子量 : 17,051.35) のアミノ酸残基からなるたん白質 (N 末端 ; Ala-Ala : 65%以上、Ala : 35%以下)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名 : bFGF、FGF-2

治験成分記号 : KCB-1

CAS 登録番号 : 131094-16-1 (154 個のアミノ酸残基からなるたん白質)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

等電点：約 10

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果※
苛酷試験	5℃ 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	4 週	沈殿物が認められ規格外となった。類縁物質の増加が認められたが規格内であった。
	10℃ 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	4 週	沈殿物、類縁物質の増加が認められ規格外となった。
	室温 白色蛍光灯 (1000Lux)	無色ガラスアンプル	21 日 (50 万 Lux・hr)	沈殿物、類縁物質の増加が認められ規格外となった。
	25℃ ケミカルランプ	無色ガラスアンプル	13 日	沈殿物、類縁物質の増加が認められ規格外となった。
長期保存試験	−70℃ 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	36 カ月	規格内であった。
加速試験	−20℃ 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	12 カ月	規格内であった。

※試験項目：性状、確認試験、純度試験、定量 等

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 電気泳動（ウエスタンブロット法）

定量法

- 1) 総蛋白質量（ローリー法）
- 2) 比活性（バイオアッセイ法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

外用液剤（噴霧剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	フィブラストスプレー250	フィブラストスプレー500
外観	〈凍結乾燥品〉白色の塊又は粉末 〈添付溶解液〉無色澄明の液で、振ると泡立つ 〈溶解後〉無色澄明の液	
pH	4.8～5.4（100 μ g/mL 添付溶解液）	
浸透圧比	0.9～1.3（100 μ g/mL 添付溶解液）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フィブラストスプレー250	フィブラストスプレー500
有効成分	1 バイアル中トラフェルミン（遺伝子組換え）250 μ g（30 万国際標準単位）	1 バイアル中トラフェルミン（遺伝子組換え）500 μ g（60 万国際標準単位）
添加剤	〈凍結乾燥品〉エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH 調整剤 〈添付溶解液〉ベンザルコニウム塩化物	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

販売名	フィブラストスプレー250	フィブラストスプレー500
添付溶解液	2.5mL	5mL

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

トラフェルミン由来の類縁物質で、主に重合体、低分子化分解物、スクシンイミド体、脱アミド体及び酸化体など。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈凍結乾燥品〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果※
苛酷試験	40℃ 暗所	無色ガラス製 密封容器 (バイアル)	16 週	類縁物質の増加が認められたが規格内であった。
	50℃ 暗所		8 週	類縁物質の増加が認められ規格外となった。
	室温 白色蛍光灯 (1000Lux)		53 日 (120 万 Lux・hr)	類縁物質の増加が認められたが規格内であった。
	25℃ ケミカルランプ		8 週	類縁物質の増加が認められ規格外となった。
長期保存試験	15℃ 暗所		36 カ月	規格内であった。
加速試験	30℃ 暗所		12 カ月	規格内であった。

※試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、定量

〈添付溶解液〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果※
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	6 カ月	規格内であった。
		噴霧器装着 ポリプロピレン製 気密容器		規格内であった。

※試験項目：性状、確認試験、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

調整法：「XIII-2. (2) 取扱説明書」の項を参照

〈溶解後の安定性試験〉

10℃以下で保存することにより、少なくとも2週間安定であることが確認された。

保存条件	保存形態	保存期間	結果※
5℃、暗所	噴霧器装着 ポリプロピレン製 気密容器	17 日	規格内であった。
10℃、暗所		17 日	類縁物質の増加が認められ規格外となったが、力価の低下は認められず規格内であった。

※試験項目：性状、pH、純度試験、定量（力価 等）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈フィブラストスプレー250〉

(凍結乾燥品・添付溶解液) ×1、5本

〈フィブラストスプレー500〉

(凍結乾燥品・添付溶解液) ×1、5本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈凍結乾燥品〉

	材質
瓶	ガラス
栓	ゴム
キャップ	アルミニウム

〈溶解液〉

	材質
キャップ、瓶	ポリプロピレン
中栓	ポリエチレン
ラベル	ポリ塩化ビニル

〈スプレーノズル〉

	材質
袋	ポリプロピレン
キャップ	ポリスチレン
スプレー	ポリプロピレン、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は熱傷潰瘍を適用としているので、潰瘍がみられない熱傷に対しては、他の適切な療法を考慮すること。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

添付溶解液 1mL 当たりトラフェルミン（遺伝子組換え）として 100 μ g を用時溶解し、潰瘍面を清拭後、本剤専用の噴霧器を用い、1 日 1 回、潰瘍の最大径が 6cm 以内の場合は、潰瘍面から約 5cm 離して 5 噴霧（トラフェルミン（遺伝子組換え）として 30 μ g）する。潰瘍の最大径が 6cm を超える場合は、薬剤が同一潰瘍面に 5 噴霧されるよう、潰瘍面から約 5cm 離して同様の操作を繰り返す。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤を上記の用法及び用量で使用すると、潰瘍面へのトラフェルミン（遺伝子組換え）投与量は 1 μ g/cm² となる。

1) 非臨床試験（「VI. 2. （2）薬効を裏付ける試験成績」の項を参照）

遺伝性糖尿病マウスの皮膚全層欠損創に対する連日投与試験において、トラフェルミン（遺伝子組換え）の 0.1 μ g/cm²～100 μ g/cm² 投与で明らかな治癒促進作用が認められたが、創傷治癒促進作用は 0.1 μ g/cm²～1 μ g/cm² を至適用量とするベル型の用量反応曲線を示した。

2) 臨床試験

①後期第 II 相試験（「5. （3）用量反応探索試験」の項を参照）

実薬 4 群（0.1 μ g/cm²（0.001%）、1 μ g/cm²（0.01%）、5 μ g/cm²（0.05%）、10 μ g/cm²（0.1%））の 1 日 1 回連日投与で実施した用量設定のための二重盲検試験において、改善率（最終全般改善度で「改善」以上の割合）は 1 μ g/cm²（0.01%）投与群を頂点とするベル型の用量反応曲線を示した。また、1 μ g/cm²（0.01%）投与群に副作用は認められなかった。

②新旧原液製剤比較試験（「5. （4）1）①国内第 II 相試験」の項を参照）

新旧原液より製造した bFGF 製剤投与試験は、両群 1 μ g/cm²（0.01%）の 1 日 1 回連日投与で実施した。改善率は、新原液製剤投与群 86.4%（51/59）、旧原液製剤投与群 84.1%（58/69）の改善率が認められた。副作用は、新原液製剤投与群 2 例（3.0%）、旧原液製剤投与群 1 例（1.4%）に認められたが、いずれも局所症状であり重篤なものは認められなかった。

③第 III 相比較試験（「5. （4）1）②国内第 III 相試験」の項を参照）

白糖・ポビドンヨード配合製剤を対照薬とした比較臨床試験において改善率は、bFGF 製剤の 1 μ g/cm²（0.01%）1 日 1 回連日投与群で 89.4%（93/104）を示し、白糖・ポビドンヨード配合製剤の改善率 70.1%（68/97）との間に有意差が認められ、bFGF 製剤の有効性が優れていた。また、bFGF 製剤投与群に副作用は認められなかった。

④第 III 相一般臨床試験（「5. （4）2）安全性試験」の項を参照）

bFGF 製剤の 1 μ g/cm²（0.01%）1 日 1 回連日投与で実施された各種第 III 相一般臨床試験においても、優れた改善率が認められた。また、重篤な副作用は認められなかった。

以上の結果より、上記の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日投与量はトラフェルミン（遺伝子組換え）として1000 μ gを超えないこと。
- 7.2 本剤を約4週間投与しても潰瘍の大きさ（面積、深さ）又は症状（肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等）の改善傾向が認められない場合は外科的療法等を考慮すること。
[15.2.2 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健常成人男子24名の正常皮膚及び12名の角層剥離皮膚を対象に皮膚安全性試験（パッチテスト）を実施した結果、0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.2%bFGF製剤の刺激性は、生理食塩水とほぼ同程度の低刺激性であることが認められた^{1,2)}。

健常成人男子6名の背部正常皮膚（200cm²）に対する0.1%bFGF製剤の単回投与試験では、副作用、血中移行及び抗体産生はいずれも認められなかった³⁾。

- 1) 伊藤正俊 他：皮膚. 1992；34：74-85
2) 露木重明 他：皮膚. 1996；38：457-463
3) 伊藤正俊 他：皮膚. 1992；34：86-96

※本剤の承認された用法及び用量とは一部異なる。

2) 反復投与試験

健常成人男子6名の背部正常皮膚（200cm²）に対する0.1%bFGF製剤の1日1回、7日間反復投与試験では、副作用、血中移行及び抗体産生はいずれも認められなかった³⁾。

- 3) 伊藤正俊 他：皮膚. 1992；34：86-96

※本剤の承認された用法及び用量とは一部異なる。

(3) 用量反応探索試験

褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍^{注)}、下腿潰瘍）患者に0.001%、0.01%、0.05%または0.1%bFGF製剤を1日1回4週間投与したところ、潰瘍の大きさ、深さ、性状（肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等）等を指標とした有効率（改善以上）は下表のとおりであり、0.01%を頂点とするベル型用量反応曲線を記した。また、副作用は0.001%群で2例、0.01%群で2例認められたが、いずれも刺激感、疼痛などの局所症状であり重篤なものは認められなかった。以上より本剤の推奨用量は0.01%であると判断し、その有効性が認められた⁴⁾。

疾患名	有効率 (%)	改善以上			
		0.001%群	0.01%群	0.05%群	0.1%群
褥瘡		56.3% (9/16)	72.7% (16/22)	61.1% (11/18)	55.0% (11/20)
皮膚潰瘍	熱傷潰瘍 ^{注)}	93.8% (15/16)	83.3% (5/6)	91.7% (11/12)	69.2% (9/13)
	下腿潰瘍	75.0% (9/12)	86.7% (13/15)	68.4% (13/19)	64.3% (9/14)
計		75.0% (33/44)	79.1% (34/43)	71.4% (35/49)	61.7% (29/47)

注) 受傷後約3週以降のもの

- 4) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996；12：1809-1834

※本剤の承認された用法及び用量とは一部異なる。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第 II 相試験（新旧原液製剤比較試験）

褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍^注）、下腿潰瘍）患者計 78 例に 0.01%bFGF 製剤を 1 日 1 回 4 週間投与したところ、潰瘍の大きさ、深さ、性状（肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等）等を指標とした有効率（改善以上）は下表のとおりであり、本剤の有用性が認められた⁵⁾。

疾患名		有効率 (%)	改善以上
褥瘡			68.6% (24/35)
皮膚潰瘍	熱傷潰瘍 ^注		100.0% (23/23)
	下腿潰瘍		85.0% (17/20)
計			82.1% (64/78)

注) 受傷後約 3 週以降のもの

5) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996 ; 12 : 1835-1854

②国内第 III 相試験（比較試験）

目 的	各種難治性皮膚潰瘍患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び有用性を対照薬と比較検討する。																												
試験 デザイン	多施設共同、無作為化、比較試験（第 III 相）																												
対 象	各種難治性皮膚潰瘍患者 218 例（褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍 ^注 ）、下腿潰瘍） 試験薬（0.01%bFGF 製剤）群： 109 名 対照薬（白糖・ポビドンヨード配合製剤）群： 109 名																												
試験方法	試験薬：1 日 1 回 4 週間投与 対照薬：1 日 1～2 回 4 週間投与																												
評価判定 基準	(1) 全般改善度、最終全般改善度 全般改善度は 1 週毎に潰瘍の大きさ、深さ、潰瘍の性状所見を投与前と比較して全般的に判断し、下記の 5 段階で総括的に判定。最終全般改善度は、試験終了時までの潰瘍所見の推移を考慮して総合的に判定した。 1. 著明改善：治癒又は潰瘍の著明な縮小を認める 2. 改 善：潰瘍の縮小、又は潰瘍の性状所見（肉芽形成、表皮形成等）に明らかな改善を認める 3. やや改善：潰瘍の性状所見（肉芽形成、表皮形成等）に一部改善を認める 4. 不 変：潰瘍の大きさ、性状所見に改善を全く認めない 5. 悪 化：潰瘍の大きさ、性状所見が悪化 (2) 概括安全度 副作用症状の有無、その程度及び臨床検査値を総合して、試験終了時に下記の 4 段階で評価。 1. 全く安全である 2. 安全性にやや問題あり 3. 安全性に問題あり 4. 安全性にかなり問題あり (3) 有用度 最終全般改善度ならびに概括安全度を総合し、試験終了時に下記の 5 段階で評価。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用でない 5. 好ましくない																												
結果	(1) 最終全般改善度（疾患別、全体） 疾患別の改善率は以下のとおりであった。いずれの疾患においても、試験薬群と対照薬群の同等性が確認された。 <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">疾患名</th><th rowspan="2">改善率（%）</th><th colspan="2">改善以上</th></tr><tr><th>試験薬群</th><th>対照薬群</th></tr><tr><td colspan="2">褥瘡</td><td></td><td>80.6%（25/ 31）</td><td>71.0%（22/31）</td></tr><tr><td rowspan="2">皮膚潰瘍</td><td>熱傷潰瘍^注</td><td></td><td>100.0%（41/ 41）</td><td>80.6%（29/36）</td></tr><tr><td>下腿潰瘍</td><td></td><td>84.4%（27/ 32）</td><td>56.7%（17/30）</td></tr><tr><td colspan="2">計</td><td></td><td>89.4%（93/104）</td><td>70.1%（68/97）</td></tr></table> 注）受傷後約 3 週以降のもの			疾患名		改善率（%）	改善以上		試験薬群	対照薬群	褥瘡			80.6%（25/ 31）	71.0%（22/31）	皮膚潰瘍	熱傷潰瘍 ^注		100.0%（41/ 41）	80.6%（29/36）	下腿潰瘍		84.4%（27/ 32）	56.7%（17/30）	計			89.4%（93/104）	70.1%（68/97）
疾患名		改善率（%）	改善以上																										
			試験薬群	対照薬群																									
褥瘡			80.6%（25/ 31）	71.0%（22/31）																									
皮膚潰瘍	熱傷潰瘍 ^注		100.0%（41/ 41）	80.6%（29/36）																									
	下腿潰瘍		84.4%（27/ 32）	56.7%（17/30）																									
計			89.4%（93/104）	70.1%（68/97）																									

	(2) 概括安全度 試験薬群には副作用は認められなかった。対照薬群に 4 例（4.0%）5 件の副作用が認められた。4 例のうち、周囲の皮膚炎、疼痛の増強及び局所刺激感がみられた 3 例は投与を中止し、他剤変更により症状は消失した。他の 1 例は、末梢血中抗酸球増多及び接触性皮膚炎を認めたが、いずれも軽度の症状であり試験終了まで投与が継続された。対照薬群において副作用の発現した 4 例が「安全性にやや問題あり」と判定された以外はいずれも「全く安全である」と判定された。本試験における安全率（「全く安全である」の割合）は以下のとおりであった。 <table><tr><th colspan="2">安全率（%）</th><th colspan="2">全く安全である</th></tr><tr><th>疾患名</th><th></th><th>試験薬群</th><th>対照薬群</th></tr><tr><td>計</td><td></td><td>100.0%（104/104）</td><td>96.0%（97/101）</td></tr></table>	安全率（%）		全く安全である		疾患名		試験薬群	対照薬群	計		100.0%（104/104）	96.0%（97/101）
安全率（%）		全く安全である											
疾患名		試験薬群	対照薬群										
計		100.0%（104/104）	96.0%（97/101）										
	(3) 有用度 有用率（「有用」以上の割合）は以下のとおりであった。 <table><tr><th colspan="2">有用率（%）</th><th colspan="2">有用以上</th></tr><tr><th>疾患名</th><th></th><th>試験薬群</th><th>対照薬群</th></tr><tr><td>計</td><td></td><td>89.4%（93/104）</td><td>68.0%（68/100）</td></tr></table> 有用率の差の 90%信頼区間の下限は－10%を上回っており、同等性は証明された。また、Wilcoxon の順位検定では、最終全般改善度、有用度、肉芽形成、肉芽の色調及び壊死性物質の付着の改善度において、試験薬群は対照薬群に比して有意に優れていた。	有用率（%）		有用以上		疾患名		試験薬群	対照薬群	計		89.4%（93/104）	68.0%（68/100）
有用率（%）		有用以上											
疾患名		試験薬群	対照薬群										
計		89.4%（93/104）	68.0%（68/100）										
結論	以上の成績より、本剤は各種難治性皮膚潰瘍に対し、白糖・ポビドンヨード配合製剤と同等又はそれ以上の優れた有効性、安全性及び有用性を有する薬剤であると評価された。												

6) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996 ; 12 : 2159-2187

2) 安全性試験

①国内第 III 相試験 (12 週間使用試験)

目 的	各種難治性皮膚潰瘍患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び有用性について検討する。																	
試験 デザイン	多施設共同、オープン試験（第Ⅲ相）																	
対 象	各種難治性皮膚潰瘍患者 44 例（褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍 ^{注）} 、下腿潰瘍）																	
試験方法	1 日 1 回 12 週間投与																	
評価判定 基準	（1）全般改善度、最終全般改善度 全般改善度は 1 週毎に潰瘍の大きさ、深さ、潰瘍の性状所見を投与前と比較して全般的に判断し、下記の 5 段階で総括的に判定。最終全般改善度は、試験終了時までの潰瘍所見の推移を考慮して総合的に判定した。 1. 著明改善：治癒又は潰瘍の著明な縮小を認める 2. 改 善：潰瘍の縮小、又は潰瘍の性状所見（肉芽形成、表皮形成等）に明らかな改善を認める 3. やや改善：潰瘍の性状所見（肉芽形成、表皮形成等）に一部改善を認める 4. 不 変：潰瘍の大きさ、性状所見に改善を全く認めない 5. 悪 化：潰瘍の大きさ、性状所見が悪化 （2）概括安全度 副作用症状の有無、その程度及び臨床検査値を総合して、試験終了時に下記の 4 段階で評価。 1. 全く安全である 2. 安全性にやや問題あり 3. 安全性に問題あり 4. 安全性にかなり問題あり （3）有用度 最終全般改善度ならびに概括安全度を総合し、試験終了時に下記の 5 段階で評価。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用でない 5. 好ましくない																	
結果	（1）最終全般改善度（疾患別、全体） 改善率（「改善」以上の割合）は以下のとおりであった。 <table><tr><th colspan="2">有効率（%）</th><th>改善以上</th></tr><tr><th>疾患名</th><th></th><th></th></tr><tr><td colspan="2">褥瘡</td><td>93.8%（15/16）</td></tr><tr><td rowspan="2">皮膚潰瘍</td><td>熱傷潰瘍^{注）}</td><td>100.0%（11/11）</td></tr><tr><td>下腿潰瘍</td><td>100.0%（17/17）</td></tr><tr><td colspan="2">計</td><td>97.7%（43/44）</td></tr></table> 注）受傷後約 3 週以降のもの	有効率（%）		改善以上	疾患名			褥瘡		93.8%（15/16）	皮膚潰瘍	熱傷潰瘍 ^{注）}	100.0%（11/11）	下腿潰瘍	100.0%（17/17）	計		97.7%（43/44）
有効率（%）		改善以上																
疾患名																		
褥瘡		93.8%（15/16）																
皮膚潰瘍	熱傷潰瘍 ^{注）}	100.0%（11/11）																
	下腿潰瘍	100.0%（17/17）																
計		97.7%（43/44）																

	(2) 概括安全度 副作用は 44 例中 2 例に認められた。発現した症状はいずれも投与部位の局所症状であり、重篤なものではなかった。「安全性に問題なし」と判定された症例の割合は、95.5% (42/44) と高い値を示した。 (3) 有用度 有用率（「有用」以上の割合）は 95.5% (42/44) であった。
結論	以上の結果より、本剤の各種難治性皮膚潰瘍に対する 12 週間投与における有効性、安全性及び有用性は高いと評価された。

7) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996；12：2117-2129

②国内第 III 相試験（血清中濃度測定試験）

目 的	各種難治性皮膚潰瘍患者における本剤の血清中への移行性、有効性、安全性及び有用性について検討する。													
試験 デザイン	多施設共同、オープン試験（第 III 相）													
対 象	各種難治性皮膚潰瘍患者 6 例（皮膚潰瘍（熱傷潰瘍 ^注 ）、下腿潰瘍）													
試験方法	1 日 1 回 4 週間投与													
評価判定 基準	（1）全般改善度、最終全般改善度 全般改善度は 1 週毎に潰瘍の大きさ、深さ、潰瘍の性状所見を投与前と比較して全般的に判断し、下記の 5 段階で総括的に判定。 1. 著明改善：治癒又は潰瘍の著明な縮小を認める 2. 改 善：潰瘍の縮小、又は潰瘍の性状所見（肉芽形成、表皮形成等）に明らかな改善を認める 3. やや改善：潰瘍の性状所見（肉芽形成、表皮形成等）に一部改善を認める 4. 不 変：潰瘍の大きさ、性状所見に改善を全く認めない 5. 悪 化：潰瘍の大きさ、性状所見が悪化 （2）概括安全度 副作用症状の有無、その程度及び臨床検査値を総合して、試験終了時に下記の 4 段階で評価。 1. 全く安全である 2. 安全性にやや問題あり 3. 安全性に問題あり 4. 安全性にかなり問題あり （3）有用度 最終全般改善度ならびに概括安全度を総合し、試験終了時に下記の 5 段階で評価。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用でない 5. 好ましくない （4）血清中薬物濃度 採血は 1 日目では試験薬剤使用直前、使用後 0.5、1、3、6 時間に、4 日目では使用後 0.5 時間に、8 日目では使用後 0.5、3 時間に、15 日目では使用後 0.5 時間に行った。													
結果	（1）最終全般改善度（疾患別、全体） 改善率（「改善」以上の割合）は以下のとおりであった。 <table><tr><th colspan="2">改善率（%）</th><th rowspan="2">改善以上</th></tr><tr><th>疾患名</th><th></th></tr><tr><td rowspan="2">皮膚潰瘍</td><td>熱傷潰瘍^注</td><td>100.0%（1/1）</td></tr><tr><td>下腿潰瘍</td><td>100.0%（5/5）</td></tr><tr><td colspan="2">計</td><td>100.0%（6/6）</td></tr></table> 注）受傷後約 3 週以降のもの （2）概括安全度 6 例全例が「安全性に問題なし」と判定され、安全率は 100%であった。 （3）有用度 「極めて有用」および「有用」とともに 3 例で有用率は 100%であった。 （4）血清中薬物濃度 6 例中 3 例については全試料ともに定量限界以下であったが、残り 3 例 bFGF の 18～29pg/mL に相当する濃度が検出された。これらの例ではいずれも投与前の結成においても 18～29pg/mL に相当する濃度が検出されたこと、濃度推移が変則的であることから、ここで検出されたものは内在性の bFGF であり、生理的変動内の変動と推察され、投与した本剤による血清中濃度の上昇ではないと考えられた。	改善率（%）		改善以上	疾患名		皮膚潰瘍	熱傷潰瘍 ^注	100.0%（1/1）	下腿潰瘍	100.0%（5/5）	計		100.0%（6/6）
改善率（%）		改善以上												
疾患名														
皮膚潰瘍	熱傷潰瘍 ^注	100.0%（1/1）												
	下腿潰瘍	100.0%（5/5）												
計		100.0%（6/6）												

結論	以上の結果より、本剤投与により血清中 bFGF 濃度に影響したと考えられる症例は無く、損傷皮膚から血清中への未変化体のままでの移行は極めて少ないと考えられた。また、4 週間の投与において副作用、臨床検査値異常変動は認められず、全例とも改善以上、有用以上と判定された。
----	---

8) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996；12：2143-2158

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），
製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

1. 使用成績調査

8 年間の再審査期間中（2001 年 4 月 4 日～2009 年 4 月 3 日）、425 施設より収集した 3,452 例について、有効性および安全性について分析、評価した。

①有効性

本剤の有効性評価は、投与 4 週後及び投与終了時に、有効性評価対象とした潰瘍の大きさ、深さ及び性状等について投与前と比較した全般的な判断により行った。評価は「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で行い、「著明改善」、「改善」を有効例とした。

その結果、投与 4 週後（全般改善度、解析対象：2,528 例）における有効率は全体で 72.98%（1,845/2,528 例）であった。使用理由別の改善率は、褥瘡では 66.41%（852/1,283 例）、熱傷潰瘍は 88.26%（511/579 例）、下腿潰瘍においては 72.37%（482/666 例）であった。

一方、投与終了時（最終全般改善度、解析対象：2,761 例）における有効率は全体で 77.98%（2,153/2,761 例）であった。使用理由別の改善率は、褥瘡では 72.75%（1,036/1,424 例）、熱傷潰瘍は 90.52%（554/612 例）、下腿潰瘍においては 77.66%（563/725 例）であった。

②安全性

安全性解析対象 3,411 例において、副作用発現症例率は 3.66%（125/3,411 例）であった。主な副作用は、過剰肉芽組織 35 件（1.03%）、投与部位の疼痛 8 件（0.23%）等であった（「VIII. 8. 副作用」の項を参照）。

2. 特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

特別調査：該当しない

市販後臨床試験：「2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

1. 使用実態下における本薬の安全性・有効性並びに投与終了後の悪性腫瘍等、異常所見の発現について可能な限り本薬投与終了後の患者を対象に、3 年間の追跡調査を行うこと。

[結果]

8 年間の再審査期間中（2001 年 4 月 4 日～2009 年 4 月 3 日）、安全性解析対象 3,411 例を収集し、本薬投与終了後の患者を対象とした 3 年間の追跡調査においては、本剤投与終了 1 年後 2,735 例、2 年後 1,428 例、3 年後 610 例で調査が実施された。このうち、予後の状態が確認可能であったのはそれぞれ 2,191 例、1,131 例および 502 例であった。追跡調査で収集した副作用は 36 例 42 件であった。主な副作用は肥厚性瘢痕 11 件等であった（「VIII. 8. 副作用」の項を参照）。

・悪性腫瘍について

投与期間中の調査では、本剤との因果関係が否定されない悪性腫瘍の発現はなかった。一方、追跡調査において収集され、本剤投与との因果関係が否定されなかった悪性腫瘍関連の副作用は 8 例 8 件であったが、本剤投与の影響が示唆されたものはなく、本剤投与局所及び皮膚に発現したものはなかった。

・異常所見について

追跡調査において 15 例 18 件の異常所見（副作用）が認められた。主な症状は肥厚性癰痕が 11 件であり、重篤な症例は認められなかった。

2. 本薬の臨床における腎機能（糸球体機能・尿細管機能）への影響について検討し、速やかにその結果を報告すること。

〔結果〕

承認条件に基づき、褥瘡あるいは皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）患者を対象として、フィブラストスプレーの腎機能に対する影響の検討を目的に、市販後臨床試験を実施した（実施期間：2001 年 7 月 1 日～2002 年 8 月 31 日、実施施設：15 施設、目標症例数：30 例）。

本試験においては腎機能の指標となる血液生化学的検査の異常変動の有無、尿検査の異常変動の有無を主要評価項目とし、一般的な安全性を評価するために副作用発現の有無を副次的評価項目とした。

解析対象とした 26 例のうち、明らかに本剤投与が腎機能へ影響を及ぼすことを示唆する症例は認められず、腎機能の指標の一つであるクレアチニンクリアランスにおいても異常変動は認められなかった。

本試験で観察された有害事象は 11 例 17 件で、その主な症状は発熱（3 件）であったが、有害事象とフィブラストスプレーとの因果関係はすべて否定された。

これらの結果より、フィブラストスプレー使用による腎機能への影響は認められなかった。

（7）その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ブクラデシンナトリウム、トレチノイン トコフェリル、アルプロスタジル アルファデクス 等
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は血管内皮細胞、線維芽細胞等に存在する FGF 受容体に特異的に結合し、血管新生作用や肉芽形成促進作用等を示すことにより、褥瘡、皮膚潰瘍に対して治療効果を示す^{9,10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

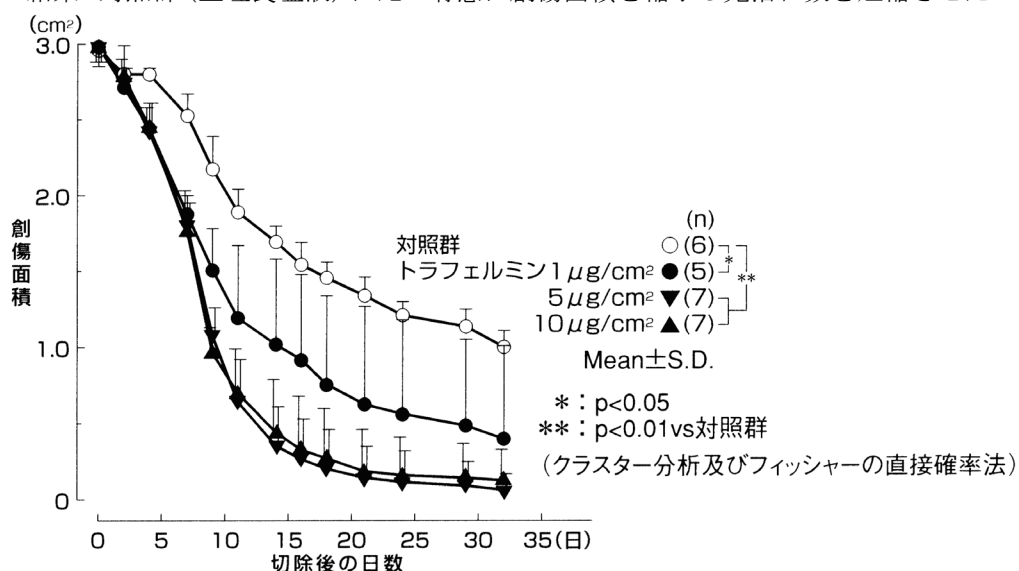
1) 創傷治癒促進作用

創傷治癒が遅延する下記病態モデルにおいて薬理作用が認められている。

①皮膚全層欠損創モデル

方法：遺伝的糖尿病マウス及び遺伝的肥満マウスの背部に皮膚全層欠損創を作製した。
トラフェルミンを単回滴下投与した後、ポリウレタンフィルムドレッシングにて密封包帯し、創傷面積の経日変化を測定した。

結果：対照群（生理食塩液）に比べ有意に創傷面積を縮小し完治日数を短縮させた^{9,11)}。



②皮膚全層切開傷モデル

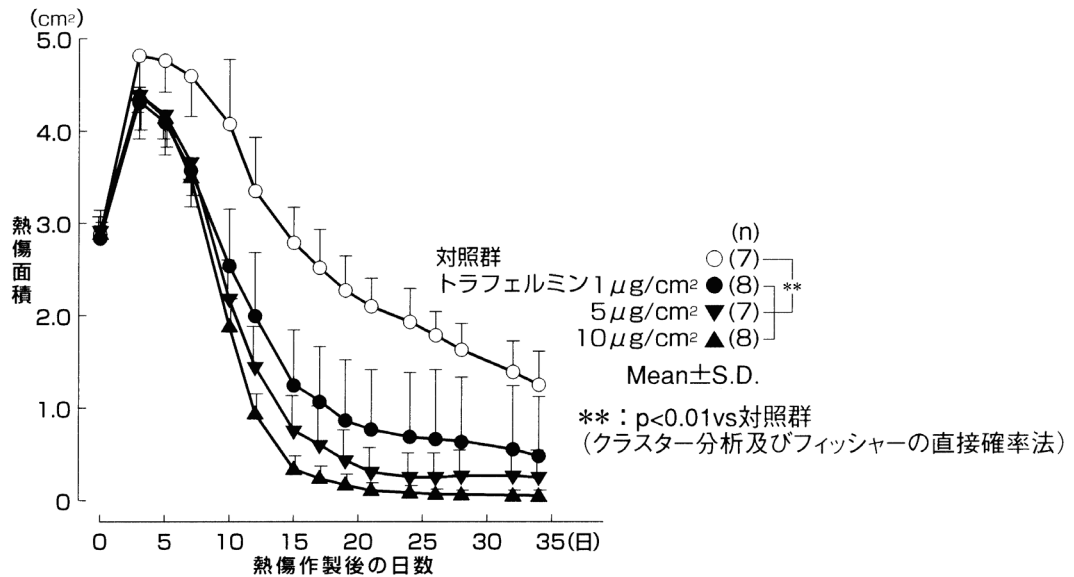
方法：肝障害ラットの腹部に 3cm の皮膚全層切開傷を作製した。皮膚縫合時にトラフェルミンを単回滴下投与し、投与 9 日後に縫合部皮膚標本の開裂張力を測定した。

結果：対照群（生理食塩液）に比べ有意に皮膚開裂張力の低下を回復させたことから、トラフェルミンは創傷治癒部位のコラーゲン合成や架橋度を高めると考えられる¹¹⁾。

③熱傷創モデル

方法：遺伝的糖尿病マウスの背部皮膚に第Ⅲ度の熱傷創を作製した。熱傷創作製後3日目に壊死組織を除去し、創面にトラフェルミンを単回投与した。

結果：対照群（生理食塩液）に比べ、有意に熱傷面積を縮小し、用量に依存した治癒促進作用を示した¹¹⁾。



④感染創モデル

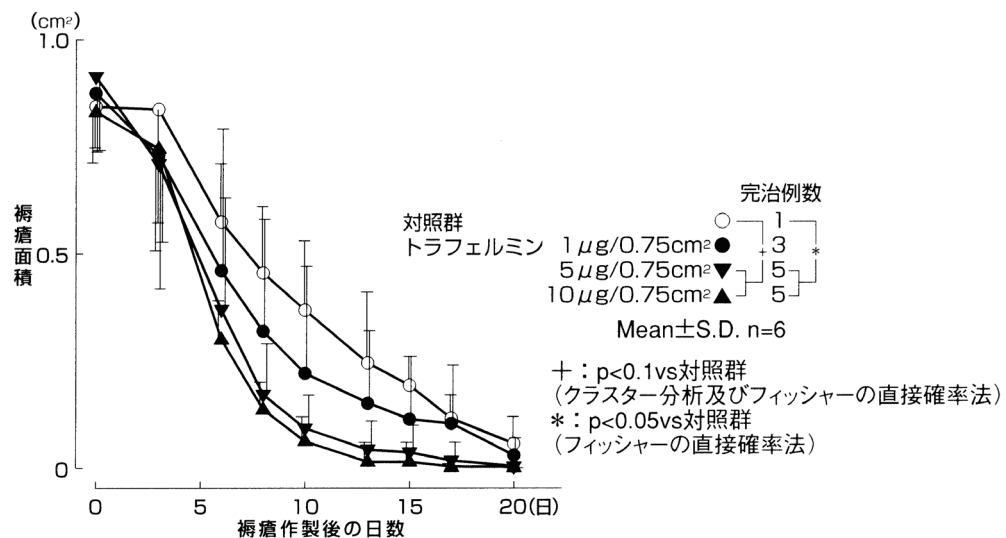
方法：遺伝的糖尿病マウスの皮膚全層欠損創に黄色ブドウ球菌を接種して創面が細菌感染したモデルを作製した。トラフェルミンを細菌接種日より4日間1日1回滴下投与した。

結果：細菌感染により対照群（生理食塩液）の創傷面積の拡大が認められ、トラフェルミン投与群では創傷面積の拡大を抑制し、有意に縮小した。トラフェルミンには直接の殺菌作用はなく、また細菌感染は創収縮を阻害することが知られているため、トラフェルミンは表皮形成以外に創収縮を促進している可能性があることが示された¹¹⁾。

⑤褥瘡モデル

方法：遺伝的糖尿病マウスの大腿第三転子部皮膚にグレードⅣの褥瘡を作製した。圧迫部位の壊死組織を除去し、トラフェルミンを単回投与した。

結果：対照群（生理食塩液）に比べ、褥瘡面積の縮小傾向が認められ、また完治例数が有意に増加した¹¹⁾。



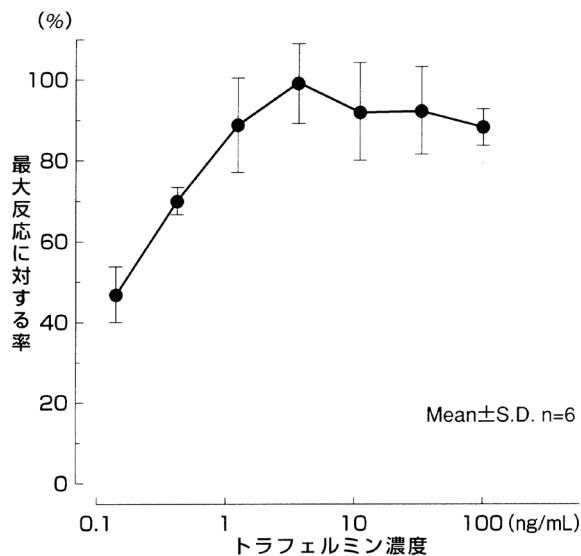
2) 血管新生作用

① ウシ副腎皮質毛細血管内皮細胞 (ACE 細胞) に対する作用 (*in vitro*)

1. 細胞増殖促進作用

方法：ACE 細胞にトラフェルミンを添加して 37℃で 48 時間培養し、細胞増殖活性を MTT アッセイ法にて測定した。

結果：トラフェルミンは濃度依存的に血管内皮細胞を増殖させ、最大増殖促進濃度は約 3ng/mL であった¹⁰⁾。



2. 遊走作用

方法：ACE 細胞とトラフェルミンをマイクロケモタキシスチャンバーで 3 時間、37℃でインキュベートし、遊走した細胞数を測定した。

結果：トラフェルミンは 1ng/mL から遊走促進作用を示した¹⁰⁾。

3. プラスミノージェンアクチベーター産生作用

方法：ACE 細胞とトラフェルミンを 48 時間インキュベートし、細胞内の uPA 活性をウロキナーゼタイプ PA アッセイキットで測定した。

結果：トラフェルミンは濃度依存的に uPA 活性を増加させ、最大作用濃度は約 10ng/mL であった¹⁰⁾。

4. 管腔形成作用

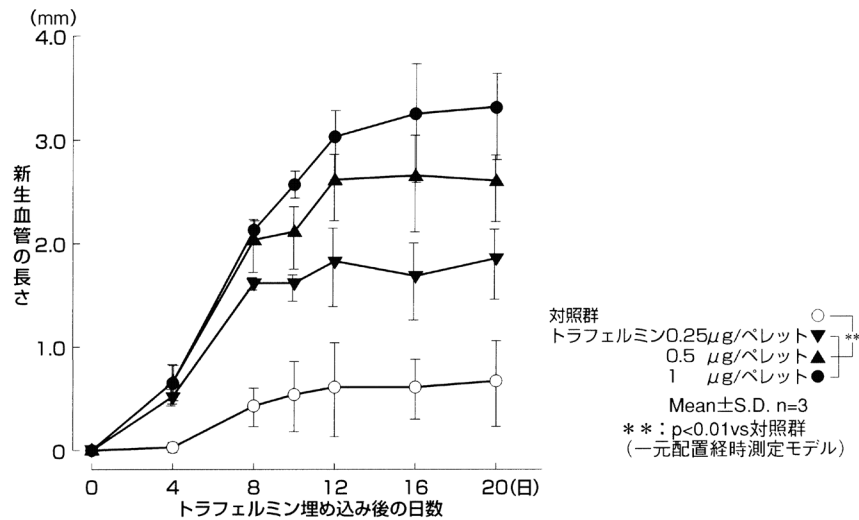
方法：ACE 細胞にトラフェルミンをコラーゲンサンドイッチ法にて 45 時間インキュベートし、画像処理装置により形成された管腔の長さを測定した。

結果：トラフェルミンは濃度依存的に管腔形成を促進し、最大作用濃度は約 3ng/mL であった¹⁰⁾。

②血管新生作用の用量反応

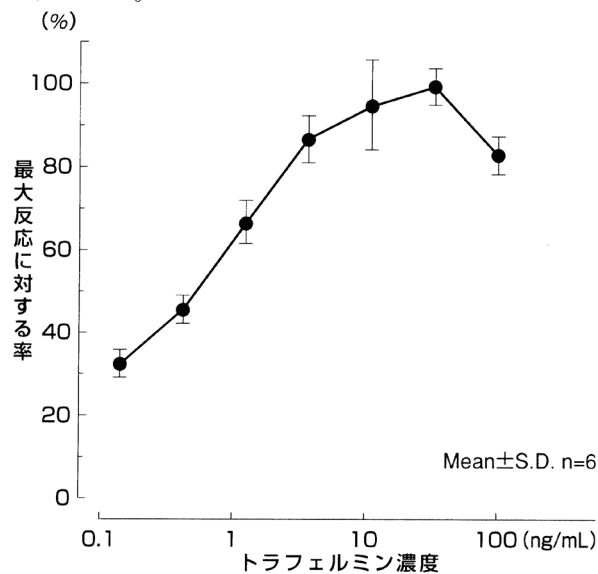
方法：トラフェルミンを染み込ませたペレット（樹脂）を白色ウサギ角膜実質内に埋め、輪部よりペレットに向かって伸びる新生血管の長さを測定した（マイクロポケット法）。

結果：トラフェルミン投与群は用量に依存した血管新生活性を示し、対照群（生理食塩液）に比べ有意な新生血管の伸長が認められた¹²⁾。

③線維芽細胞（BHK-21 細胞）に対する細胞増殖促進作用（*in vitro*）

方法：仔シリアンハムスター腎線維芽細胞（BHK-21 細胞）にトラフェルミンを添加して 37℃で 72 時間培養し、細胞増殖活性を MTT アッセイ法にて測定した。

結果：トラフェルミンは濃度依存的に線維芽細胞を増殖させ、最大増殖促進濃度は約 10ng/mL であった¹⁰⁾。

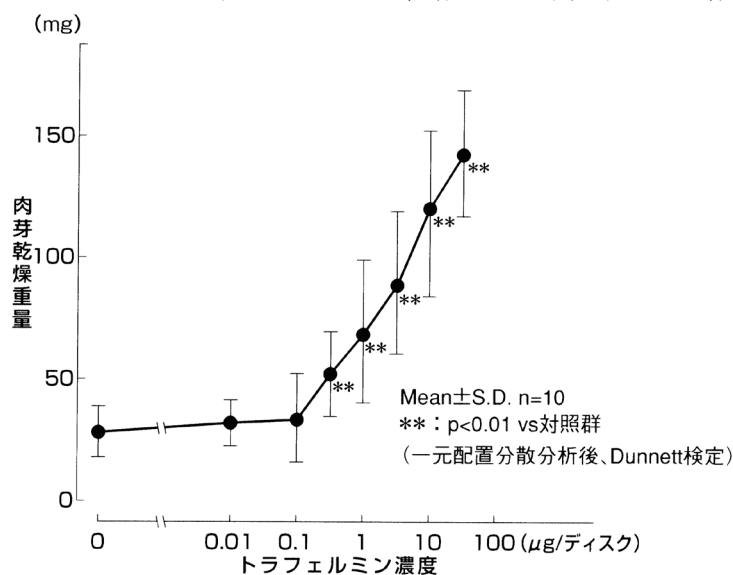


3) 肉芽形成促進作用

①肉芽形成促進作用の用量反応

方法：トラフェルミンを染み込ませたペーパーディスクをラットの背部皮下に埋め、7日後にディスクを取り出し、その周囲に形成された肉芽組織の乾燥重量を測定した（ペーパーディスク法）。

結果：トラフェルミン投与により用量依存的な肉芽乾燥重量の増加が認められた¹²⁾。



②創傷治癒障害動物における肉芽組織形成促進作用

方法：トラフェルミンを染み込ませたペーパーディスクを創傷治癒障害ラット（ステロイド処置、ドキシソルビシン投与、X線照射）の背部皮下に埋め、7日後にディスクを取り出し、その周囲に形成された肉芽組織の乾燥重量を測定した（ペーパーディスク法）。

結果：各処置はいずれも肉芽組織重量を低下させたが、トラフェルミンは1 μg/ディスクでこれらの動物において重量低下を優位に回復させた¹²⁾。

③健常及び創傷治癒障害動物における肉芽組織形成促進作用

方法：遺伝的糖尿病マウスとその対照健常マウスの背部皮下に綿球（ペレット）を埋め、トラフェルミン2 μgを1日1回5日間、皮膚を介してペレット内に注入し、肉芽形成の各種パラメータ（肉芽乾燥重量、HP量、蛋白質量、DNA量）の経日変化を測定した（コットンペレット法）。

結果：糖尿病マウスではいずれのパラメータも対照健常群に比べて低く、形成能低下が認められた。トラフェルミン5回投与ではいずれの低下も優位に回復させた¹³⁾。

4) その他の作用

遺伝的糖尿病マウス皮膚全層欠損創の滲出液量及び滲出液中の炎症性細胞数を増加させる¹⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時

該当資料なし

<参考>

ラットに $[^{125}\text{I}]$ トラフェルミン、 $50 \mu\text{g}/2\text{cm}^2$ を全層欠損創へ投与した際の結果は以下のとおりである¹⁴⁾。

$[^{125}\text{I}]$ トラフェルミンをラット創面へ投与した場合の免疫活性体から求めた薬物動態パラメータ

投与量	性	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·hr/mL)
$50 \mu\text{g}/2\text{cm}^2$	雄	0.6 ± 0.22	1.84 ± 1.27	5.25 ± 1.02
$50 \mu\text{g}/2\text{cm}^2$	雌	0.6 ± 0.38	3.05 ± 1.36	8.44 ± 0.77

(n=4~5)

※血清中の免疫活性体は、酵素免疫測定法で定量して得られた測定値である。

2) 反復投与時

皮膚潰瘍患者に本剤を1日1回、15日間投与（潰瘍の直径6cmに対して1回 $30 \mu\text{g}$ ）し、血清中濃度を測定したところ血中移行は認められなかった（定量限界： 10pg/mL ）⁸⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

<参考>

ラットに $[^{125}\text{I}]$ トラフェルミン、 $50 \mu\text{g}/2\text{cm}^2$ を全層欠損創へ投与した場合、24 時間までに投与放射能の 4.2% の免疫活性体（抗 bFGF 抗体との反応体）が血中に移行した。また、その移行性に性差はなかった¹⁴⁾。

5. 分 布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

器官形成期及び周産期ラットに $[^{125}\text{I}]$ トラフェルミン、 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与した場合、胎児への移行は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中のラットに $[^{125}\text{I}]$ トラフェルミン、 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与した場合、乳汁中への移行は認められなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに $[^{125}\text{I}]$ トラフェルミン、 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を皮膚全層欠損創の創面に単回投与した場合、組織内濃度は投与部位及び甲状腺では全測定点を通じ他の組織より著しく高く、168 時間後の投与部位に投与量の 17~20% の TCA 沈降性放射能が残存した。これら以外の組織では投与後 6~24 時間に胃、腎臓、副腎、肝臓等において低濃度で観察されるのみであった。なお、組織分布に性差は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

$[^{125}\text{I}]$ トラフェルミンをヒト血清に添加し、3 時間までインキュベーションした結果、タンパク結合率は経時的に上昇し、3 時間の結合率は 37% であった (*in vitro*)¹⁵⁾。

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

<参考>

ラットの皮膚全層欠損創の創面に投与した場合、創傷部位での主な代謝物は未変化体（17.7kDa）とほぼ等しい分子量の B-1（17.7kDa）の他に低分子化を受けた B-2（15.0kDa）、B-3（7.2kDa）、B-4（4.2kDa）であった。生物活性は B-1 と B-2 のみに認められた。B-1 と B-2 の分布率は投与後 24 時間で 16%、7 日後では 3.5%であった。

7. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

ラットに $[^{125}\text{I}]$ トラフェルミン、 $50 \mu\text{g}/2\text{cm}^2$ を全層欠損創へ投与した際の結果は以下のとおりである。

性	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
雄	$46.5 \pm 19.2\%$	$3.3 \pm 2.0\%$
雌	$42.6 \pm 9.3\%$	$2.7 \pm 0.6\%$

排泄率：投与総放射能に対する 168 時間までに排泄された放射能の割合。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

褥瘡、皮膚潰瘍患者に対して本剤を 1 日 1 回 12 週間投与した時、本剤に対する抗体産生は認められなかった⁷⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 投与部位に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者〔本剤が細胞増殖促進作用を有するため。〕〔8.1、8.2、15.2.1 参照〕
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- 2.1 本剤は、細胞増殖促進作用を有するため、安全性を考慮し設定した。本剤の有効成分トラフェルミンをヒト腫瘍細胞に添加した結果、一部の細胞で細胞増殖促進作用を示したとの報告がある（*in vitro*）¹⁶⁾。さらに、高転移能を有するマウスメラノーマ細胞を移植したマウスの移植部分に投与した試験で転移促進作用を示したとの報告がある（*in vivo*）¹⁷⁾。また、ラット腺癌細胞を移植したラットおよび卵巣癌細胞を移植したヌードマウスに塩基性線維芽細胞増殖因子を投与した試験で腫瘍細胞の増殖促進作用を示したとの報告がある（*in vivo*）^{18,19)}。投与部位に悪性腫瘍のある患者に投与した場合、悪性腫瘍細胞の増殖を促進させるおそれがある。また、投与部位に悪性腫瘍の既往歴のある患者では、悪性腫瘍が潜在化している場合等が考えられるため、このような患者には投与しないこと。
- 2.2 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症状が発現する可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は熱傷潰瘍を適用としているので、潰瘍がみられない熱傷に対しては、他の適切な療法を考慮すること。

（解説）

- 5. 本剤の適用は熱傷潰瘍であるため、潰瘍のみられない熱傷に対しては本剤を使用せず、一般的な治療である患部の冷却など適切な療法を施すこと。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日投与量はトラフェルミン（遺伝子組換え）として1000 μ gを超えないこと。
- 7.2 本剤を約4週間投与しても潰瘍の大きさ（面積、深さ）又は症状（肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等）の改善傾向が認められない場合は外科的療法等を考慮すること。〔15.2.2 参照〕

（解説）

- 7.1 本剤の臨床試験での1日最大投与量はトラフェルミンとして1000 μ gであったことから設定した。（用量設定試験における本剤の10倍濃度（1000 μ g/mL）での使用実績から算出している。）トラフェルミンとして1000 μ gは、フィブラストスプレー250では4本、フィブラストスプレー500では2本分に相当する。最大投与量を必要とする患者はほとんどいないと考えられるが、本剤を広範囲の潰瘍に投与したり、多数の潰瘍に同時に投与する場合を考慮した。
- 7.2 臨床試験において、潰瘍面積が50%以上の縮小を示した患者の割合を週ごとに集計したところ、投与1週後18.7%（43/230）、2週後44.6%（121/271）、3週後62.1%（136/219）、4週後71.3%（179/251）と推移した。また、4週後の肉芽形成、表皮形成の症状改善率（“改善”以上）はそれぞれ89.5%、88.7%だった。比較臨床試験においては、投与期間を4週間に設定して実施しており、約4週間程度投与しても改善傾向が認められない場合には、漫然と投与することなく、必要に応じ外科的療法等を考慮すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用開始に際しては必ず問診等を行い悪性腫瘍又はその既往について考慮すること。
[2.1、8.2、9.1.1 参照]
- 8.2 悪性腫瘍による難治性潰瘍の可能性のある患者については、事前に生検等により投与部位に悪性腫瘍のないことを確認すること。[2.1、8.1 参照]
- 8.3 潰瘍の改善に伴って形成される新生肉芽は、刺激により新生血管が損傷し、出血するおそれがあるので、ガーゼの交換等の処置は十分注意して行うこと。

(解説)

- 8.1 本剤は細胞増殖促進作用があるため、特に悪性腫瘍の存在に注意が必要である。本剤の使用開始に当たっては、悪性腫瘍の有無、及び患者の既往歴、治療歴、手術の有無等の問診を行い、「投与部位に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者」は禁忌であることに留意すること。
- 8.2 投与部位に悪性腫瘍のある患者は投与禁忌となっている。悪性腫瘍による難治性潰瘍の可能性が示唆される患者では投与前に皮膚生検等を行い、悪性腫瘍ではないことを確認した上で投与すること。
- 8.3 潰瘍の治癒過程において形成される新生肉芽は、ガーゼ交換時等の軽度の刺激で損傷を受け擦過によって容易に損傷して出血するおそれがあることから、ガーゼ交換等の処置を行う際の一般的な注意として記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 投与部位以外に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。またその際には、使用開始に当たり患者又はそれに代わり得る適切な者に本剤の有効性及び危険性について十分に説明した上で使用すること。本剤の血中移行性は低い、細胞増殖促進作用を有する。[8.1、15.2.1、15.2.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤を皮膚潰瘍患者 6 例に連続 15 日間投与し、投与期間中の血中濃度を測定したところ、トラフェルミンの血中移行は認められなかった(定量限界: 10pg/mL)⁸⁾。
しかし、本剤は、細胞増殖促進作用を有することから、投与部位以外に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者に対しては、慎重に投与するよう設定した。このような患者に対し使用する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	2%未満	頻度不明
投与部位 ^{注)}	刺激感・疼痛	過剰肉芽組織、滲出液の増多
皮膚	発赤	発疹、接触皮膚炎、そう痒感、腫脹
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	

注) 発現した場合には経過を観察しながら使用するが、症状が強い場合には投与を中止すること。

(解説)

副作用及び臨床検査値異常の発現状況は次頁のとおりである。

【開発時の臨床試験において認められた副作用発現一覧及び臨床検査値の異常変動一覧】

①副作用

		計 (発現率)
総症例数		729
副作用発現例数		11 (1.51%)
副作用発現件数		17 (2.33%)
副作用の種類		発現件数 (率)
投与部位	刺激感・疼痛	7 (0.96%)
	滲出液の増多	1 (0.14%)
皮膚	発赤	3 (0.41%)
	そう痒感	3 (0.41%)
	発疹	1 (0.14%)
	接触皮膚炎	1 (0.14%)
	腫脹	1 (0.14%)

②臨床検査値の異常変動

臨床検査値異常の種類		検査実施例数	異常件数 (率)
血液学的検査	白血球数増加	610	1 (0.16%)
	赤血球数減少	610	2 (0.33%)
	ヘモグロビン減少	609	2 (0.33%)
	ヘマトクリット値低下	609	2 (0.33%)
	血小板数増加	608	2 (0.33%)
	血小板数減少	608	1 (0.16%)
血液生化学的検査	AST (GOT) 上昇	611	7 (1.15%)
	ALT (GPT) 上昇	612	15 (2.45%)
	Al-P上昇	581	3 (0.52%)
	LDH上昇	606	3 (0.50%)
	総タンパク増加	607	1 (0.16%)
	総タンパク減少	607	1 (0.16%)
	アルブミン低下	573	1 (0.17%)
	Na低下	593	1 (0.17%)
	K上昇	592	2 (0.34%)
	Ca低下	513	1 (0.19%)
	P低下	467	1 (0.21%)
血液凝固・線溶系	トロンボプラスチン時間延長	271	2 (0.74%)
	フィブリノーゲン上昇	261	5 (1.92%)
	プロトロンビン時間延長	271	2 (0.74%)
尿検査	尿糖陽性	555	1 (0.18%)
	尿タンパク陽性	559	2 (0.36%)

【使用成績調査において認められた副作用発現一覧】

	投与期間中の 調査の累計	追跡調査の 累計	使用成績調査 の累計
調査症例数	3411	—	3411
副作用等の発現症例数	92	36	125
副作用等の発現件数	100	42	142
副作用等の発現症例率	2.70%	—	3.66%

	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	8 例(0.23)	1 例	9 例(0.26)
二次感染	3(0.09)	—	3(0.09)
創傷感染	2(0.06)	—	2(0.06)
化膿	1(0.03)	—	1(0.03)
急性肺炎	1(0.03)	—	1(0.03)
敗血症	—	1	1(0.03)
蜂巣炎	1(0.03)	—	1(0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 例(0.03)	8 例	9 例(0.26)
肺癌	—	2	2(0.06)
悪性リンパ腫	—	1	1(0.03)
化膿性肉芽腫	1(0.03)	—	1(0.03)
原発巣不明の癌	—	1	1(0.03)
喉頭癌	—	1	1(0.03)
食道癌	—	1	1(0.03)
多発性骨髄腫	—	1	1(0.03)
直腸癌	—	1	1(0.03)
血液およびリンパ系障害	1 例(0.03)	—	1 例(0.03)
出血傾向	1(0.03)	—	1(0.03)
心臓障害	1 例(0.03)	1 例	2 例(0.06)
心筋梗塞	—	1	1(0.03)
心不全	1(0.03)	—	1(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 例(0.06)	3 例	5 例(0.15)
嚢下性肺炎	1(0.03)	—	1(0.03)
急性呼吸不全	—	1	1(0.03)
胸水	—	1	1(0.03)
胸膜炎	—	1	1(0.03)
呼吸停止	1(0.03)	—	1(0.03)
胃腸障害	1 例(0.03)	1 例	2 例(0.06)
黒色便	1(0.03)	—	1(0.03)
腹水	—	1	1(0.03)
肝胆道系障害	1 例(0.03)	—	1 例(0.03)
肝機能障害	1(0.03)	—	1(0.03)

	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚および皮下組織障害	55 例(1.61)	15 例	69 例(2.02)
過剰肉芽組織	35(1.03)	—	35(1.03)
肥厚性癬痕	6(0.18)	11	17(0.50)
ケロイド	4(0.12)	2	6(0.18)
接触性皮膚炎	5(0.15)	1	6(0.18)
色素沈着	1(0.03)	1	2(0.06)
下腿潰瘍	—	1	1(0.03)
褥瘡	1(0.03)	—	1(0.03)
褥瘡のポケット形成	1(0.03)	—	1(0.03)
全身性発疹	—	1	1(0.03)
糖尿病性水疱	—	1	1(0.03)
皮膚潰瘍	1(0.03)	—	1(0.03)
皮膚変性障害	1(0.03)	—	1(0.03)
全身障害および投与局所様態	26 例(0.76)	9 例	34 例(1.00)
原因不明の死亡	—	8	8(0.23)
適用部位疼痛(投与部位の疼痛*)	8(0.23)	—	8(0.23)
適用部位出血	5(0.15)	—	5(0.15)
肉芽腫病変	5(0.15)	—	5(0.15)
適用部位刺激感	3(0.09)	—	3(0.09)
適用部位発赤	2(0.06)	—	2(0.06)
下肢浮腫	—	1	1(0.03)
適用部位壊死	1(0.03)	—	1(0.03)
適用部位乾燥	1(0.03)	—	1(0.03)
適用部位丘疹	1(0.03)	—	1(0.03)
適用部位湿疹	1(0.03)	—	1(0.03)
適用部位皮膚炎	1(0.03)	—	1(0.03)
臨床検査	—	1 例	1 例(0.03)
腫瘍マーカー上昇	—	1	1(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	2 例(0.06)	—	2 例(0.06)
創部滲出液	2(0.06)	—	2(0.06)

MedDRA/J Version (11.1) を用いて集計

※：添付文書記載の副作用名

MedDRA/J : ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤には抗菌作用はないので以下について注意すること。

(1) 潰瘍面を清拭し、消毒又は洗浄した後、噴霧すること。

(2) 感染があらわれた場合には、抗生物質を投与するなどの適切な処置を行い、経過を観察すること。

14.1.2 必要に応じ壊死組織を除去すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時

(1) 本噴霧器は、噴霧口の先端を潰瘍面より約 5cm の距離から噴霧するとき、直径約 6cm の円形状に薬剤が噴霧されるように設計されている。潰瘍面の大きさにより投与距離を加減しないこと。

(2) 潰瘍が最大径 6cm を超える場合は、薬剤が潰瘍面に均一に 5 噴霧されるよう、前に 5 噴霧した潰瘍部位にできるだけ重ならないように、潰瘍面から約 5cm の距離を保ちながら、5 噴霧を繰り返す。なお、周辺の正常皮膚に付着した薬剤は脱脂綿等で拭き取ること。

14.2.2 投与経路

眼科用に使用しないこと。

14.2.3 保存時

溶解後は 10℃以下の冷暗所に保存し、2 週間以内に使用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *in vitro* 試験において一部のヒト腫瘍細胞の増殖促進作用、また *in vivo* 試験において、一部のげっ歯類及びヒト腫瘍細胞の増殖促進作用、高転移能を有するマウスメラノーマ細胞の転移促進作用を示したとの報告がある。[2.1、9.1.1 参照]

15.2.2 本剤はヒト型の蛋白質であり、動物を用いた長期のがん原性試験は抗体産生により実施できなかったため、それに代わる動物試験として、ヌードマウスを用いた 15 カ月間の反復皮下投与試験、中期発がん性試験（マウスを用いた皮膚 2 段階発がん性試験、ラットを用いた肝 2 段階発がん性試験）等、各種試験を実施したが、本剤の発がん性を示唆する所見は認められなかった。しかし、動物を用いた長期のがん原性試験自体は実施されていないこと及び本剤は細胞増殖促進作用を有し、悪性腫瘍発生の危険要因の可能性があることから、本剤を長期にわたって漫然と投与することがないように注意すること。[7.2、9.1.1 参照]

15.2.3 本剤を大量に反復皮下投与した動物実験（ラット：200 μ g/kg 以上、イヌ：480 μ g/kg、サル：45 μ g/kg 以上）において、腎臓の炎症性病変並びに尿蛋白及び尿中 *N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）の上昇がみられたとの報告がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動と中枢神経系に及ぼす影響

- ・マウスに 1mg/kg を皮下投与したところ、ライジング数の減少 (痛覚の抑制) が認められた²⁰⁾。
- ・ウサギに 0.1mg/kg で静脈内投与したところ、脳波レベルの割合に変化をきたし、1mg/kg で睡眠覚醒期脳波の安静期を増加させた²⁰⁾。

2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

- ・ラットの摘出非妊娠子宮の自動運動に対して、 10^{-5} g/mL で筋緊張を亢進した (*in vitro*)²⁰⁾。
- ・ラットの摘出非妊娠及び妊娠子宮の収縮力に対して、 10^{-4} g/mL で収縮力の抑制あるいは抑制傾向が認められた (*in vitro*)²⁰⁾。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

- ・麻酔イヌに 0.01mg/kg を静脈内投与したところ、呼吸数、心拍数の増加傾向と血圧下降及び大腿血流量の減少が認められた²⁰⁾。
- ・無麻酔ラットに 1mg/kg を皮下投与したところ、心拍数の増加傾向と軽度の血圧低下が認められた²⁰⁾。
- ・モルモット摘出心房に対して、 10^{-4} g/mL で収縮力の抑制傾向が認められた (*in vitro*)²⁰⁾。

4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

- ・ラットに 1mg/kg を皮下投与したところ、尿中 Na^+ 排泄量の減少と Na^+/K^+ 比の低下が認められた²⁰⁾。

5) その他の作用

- ・ラットに 0.005mg を足蹠皮下投与したところ、カラゲニン浮腫を 1 日後から増強した²⁰⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (n 数/群)	投与経路	結果 (LD ₅₀)
ラット (雄雌各 6 例) ²¹⁾	皮下 (6 週齢)	> 73mg/kg
	経口 (6 週齢)	> 73mg/kg
	筋肉内 (6 週齢)	> 40mg/kg
	皮内 (6 週齢)	> 7.3mg/kg
	静脈内 (6 週齢)	> 40mg/kg
イヌ (♂ 2 例) ²²⁾	皮下 (4 カ月齢)	> 5mg/kg
	筋肉内 (4 カ月齢)	> 5mg/kg
	経皮 (9 カ月齢)	> 3.36mg/kg

ラット、イヌの急性毒性試験において、静脈内投与で雌が 1 例死亡した以外に死亡例は認められず、毒性試験に性差は認められなかった。従って、概略致死量はいずれの投与経路においても最大投与量以上であると考えられた。また、トラフェルミンの熱及び光劣化品についても、劣化による新しい毒性兆候の発現は認められなかった²³⁾。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

動物種 (n 数/群)	投与方法、期間	投与量 ($\mu\text{g/kg/day}$)	結果 (無毒性量)
ラット (雌雄各 20 例) ²⁴⁾	経皮、1 カ月	20、200、2,000	2,000 $\mu\text{g/kg/day}$ 以上
〃 (〃 10 例) ²⁵⁾	皮下、1 カ月	40、200、1,000	40 $\mu\text{g/kg/day}$
〃 (〃 10 例) ²⁶⁾	皮下、3 カ月	20、80、320	20 $\mu\text{g/kg/day}$
イヌ (〃 18 例) ²⁷⁾	皮下、1 カ月	30、120、480	30 $\mu\text{g/kg/day}$
サル (〃 6 例)	皮下、13 週	15、45、135	15 $\mu\text{g/kg/day}$

2) 慢性毒性試験

動物種 (n 数/群)	投与方法、期間	投与量 ($\mu\text{g/kg/day}$)	結果 (無毒性量)
サル (雌雄各 6 例)	皮下、26 週	5、15、45	15 $\mu\text{g/kg/day}$
ラット (〃 20 例) ²⁴⁾	経皮、6 カ月	20、200、2,000	2,000 $\mu\text{g/kg/day}$ 以上

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰変異原性試験 (25, 50, 100, 200, 400, 800 $\mu\text{g/plate}$)、ほ乳類の培養細胞 (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞) を用いた復帰突然変異試験 (0.055, 0.11, 0.22, 0.44mg/mL) 及びげっ歯類 (マウス末梢血の網状赤血球) を用いた小核試験 (30, 60, 120mg/kg、腹腔内投与) のいずれにも本剤に起因した変化は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

1) 皮膚発がんイニシエーション試験

マウスを用いた皮膚発がんイニシエーション試験 (4, 40, 400 $\mu\text{g/head}$ 、皮下投与) において、発がんイニシエーション作用は認められなかった。

2) 皮膚発がんプロモーション試験

マウスを用いた皮膚発がんプロモーション試験 (0.4, 4, 40 $\mu\text{g/head}$) 及びヌードマウスを用いた皮膚発がんプロモーション試験 (4, 40 $\mu\text{g/head}$) のいずれにおいても発がんプロモーション作用を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 25, 100 及び 400 $\mu\text{g/kg/day}$ を皮下投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験において、親動物に反復投与毒性試験と同様の諸変化が観察されたのみで、胎児の発生に異常は認められなかった ²⁸⁾。

2) 器官形成期投与試験

ラットに 30, 120 及び 480 $\mu\text{g/kg/day}$ 及びウサギに 2.5, 25 及び 250 $\mu\text{g/kg/day}$ を皮下投与した器官形成期投与試験において、無毒性量はラットの母動物、胎児及び産児では 480 $\mu\text{g/kg/day}$ 及びウサギの母動物及び胎児では 25 $\mu\text{g/kg/day}$ と推定された ²⁹⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 30, 120 及び 480 $\mu\text{g/kg/day}$ を皮下投与した周産期及び授乳期投与試験において、無毒性量は母動物で 30 $\mu\text{g/kg/day}$ 、産児で 120 $\mu\text{g/kg/day}$ であった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた原液での皮膚一次刺激性 (0.5%)、皮膚累積刺激性 (0.05%、0.5%) 及び眼粘膜一次刺激性試験 (0.5%) 及び凍結乾燥品製剤と劣化品での皮膚一次刺激性 (0.1%)、皮膚累積刺激性 (0.1%) 及び眼粘膜一次刺激性試験 (0.1%) において、刺激性は認められなかった ^{30,31)}。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いた抗原性試験において、トラフェルミンで感作した動物に対してトラフェルミンは免疫原性を示したが、その作用は陽性対照物質のヒト血清アルブミンを上回るものではなかった³²⁾。

2) 皮膚感作性、光毒性及び光感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (242 μ g/head)、光毒性試験 (48.4 μ g/head) 及び光感作性試験 (48.4 μ g/head) のいずれにも本剤に起因した変化は認められなかった³³⁾。

3) ヒト腫瘍細胞増殖に対する影響

ヒト腫瘍細胞の増殖に対する影響を検討した試験 (1, 10, 100, 1,000ng/mL) において、24 種 (上皮系細胞株、間葉系細胞株、神経系株) のうち 6 種 (上皮系細胞株 : 4 種、間葉系細胞株 : 2 種) にわずかな増殖促進作用が認められた (*in vitro*)¹⁶⁾。

4) トランスフォーム試験

BALB/c 3T3 細胞を用いたトランスフォーム試験 (0.1, 1, 10, 100, 1,000, 10,000ng/mL) において、トランスフォーム作用は認められなかった (*in vitro*)。

5) 発熱性物質試験

ウサギを用いた発熱性物質試験 (10, 100, 1,000 μ g/kg、静脈内投与) において、発熱性は認められなかった³⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

冷所保存

4. 取扱い上の注意

溶解後は 10℃以下の冷暗所に保存し、2 週間以内に使用すること。
（「VI. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項を参照）

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：取扱説明書（「XIII. 2.（2）取扱説明書」の項を参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リグロス®歯科用液キット 600/1200 μ g
同 効 薬：ブクラデシンナトリウム、トレチノイン トコフェリル、
精製白糖・ポビドンヨード、アルプロスタジル アルファデクス 等

7. 国際誕生年月日

2001 年 4 月 4 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
フィブラストスプレー250	2001 年 4 月 4 日	21300AMZ00387000	2001 年 6 月 1 日	2001 年 6 月 1 日
フィブラストスプレー500		21300AMZ00388000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月：2010 年 6 月 29 日
再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8 年間：2001 年 4 月 4 日～2009 年 4 月 3 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フィブラストスプレー250	2699710R1028	2699710R1028	114162701	660451000
フィブラストスプレー500	2699710R2024	2699710R2024	114163401	660451001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 伊藤正俊 他：皮膚. 1992 ; 34 : 74-85
- 2) 露木重明 他：皮膚. 1996 ; 38 : 457-463
- 3) 伊藤正俊 他：皮膚. 1992 ; 34 : 86-96
- 4) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996 ; 12 : 1809-1834
- 5) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996 ; 12 : 1835-1854
- 6) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996 ; 12 : 2159-2187
- 7) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996 ; 12 : 2117-2129
- 8) 石橋康正 他：臨床医薬. 1996 ; 12 : 2143-2158
- 9) 奥村誠 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 2161-2174
- 10) 田中英子 他：Biol.Pharm.Bull. 1996 ; 19 : 1141-1148 (PMID : 8889031)
- 11) 奥村誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1996 ; 46(I) : 547-551 (PMID : 8737644)
- 12) 奥村誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1996 ; 46(II) : 1021-1026 (PMID : 8931898)
- 13) 奥村誠 他：Biol.Pharm.Bull. 1996 ; 19 : 530-535 (PMID : 8860952)
- 14) 古川明彦 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1579-1589
- 15) 社内資料：¹²⁵I-KCB-1 の血清中蛋白結合率の測定 (2001 年 4 月 4 日承認、申請資料概要へー16)
- 16) Sugimoto H, et al. : Hum Cell. 1996 ; 9(2) : 129-140 (PMID : 9183641)
- 17) Kakuta S, et al. : Cancer Sci. 2007 ; 98 : 541-548 (PMID : 17359289)
- 18) Davis, M.M., et al. : Br. J. Cancer. 2002 ; 86 : 123-129 (PMID : 11857023)
- 19) Lin, W., et al. : Chin.J.Med.Genet. 2003 ; 20 : 532-535 (PMID : 14669225)
- 20) 奥村誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1996 ; 46(II) : 727-739 (PMID : 8842346)
- 21) 伊藤亮 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 351-355
- 22) 箕輪賢治 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 356-378
- 23) 中村俊之 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1605-1612
- 24) 井上博之 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1613-1645
- 25) 中村俊之 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 379-408
- 26) 中村俊之 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 438-466
- 27) 中村俊之 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 409-437
- 28) 渋谷幸二 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 297-308
- 29) 渋谷幸二 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 309-318
- 30) 市野正美 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1675-1682
- 31) 市野正美 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1683-1691
- 32) 永田平良一 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1647-1660
- 33) 永田平良一 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 563-570
- 34) 市野正美 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1693-1699

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	韓国
販売名	Fiblast® Spray
会社名	Daewoong Pharmaceutical Co.,Ltd.
販売開始年月日	2008 年 12 月 1 日
剤形	外用液剤（噴霧剤）
有効成分	〈凍結乾燥品〉 1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）500 μ g（60 万国 際標準単位）を含有する。
効能又は効果（※）	褥瘡、火傷が原因の潰瘍、下腿潰瘍
用法及び用量	添付溶解液 1mL についてトラフェルミンとして 100 μ g を使用時 に溶解し潰瘍面を清潔にぬぐった後に専用の噴霧器で 1 日 1 回（5 回噴霧、トラフェルミンとして 30 μ g を用いる） 1) 潰瘍の最大径が 6cm を超えない場合;潰瘍面から約 5cm の距 離から 5 回噴霧 2) 潰瘍の最大径が 6cm を超える場合;薬剤が同一潰瘍面に 5 回 噴霧されるように潰瘍面から約 5cm の距離を置いて同じ方法 にて操作を反復する。

2023 年 6 月時点

※日本での「効能又は効果」は「褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）」である。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) GS1 コード

販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
フィブラストスプレー250	1 セット	(01)14987042 105012	(01)04987042 105732
	5 セット	(01)14987042 105050	
フィブラストスプレー500	1 セット	(01)14987042 105210	(01)04987042 105749
	5 セット	(01)14987042 105258	

(2) 取扱説明書

〔セット内容〕

ポリ容器(溶解液) ガラス瓶(薬剤入り) スプレーノズル

透明フィルム アルミキャップ スプレー部分 ポリ袋 透明キャップ

1 ガラス瓶のアルミキャップを両手で折るようにして開けてください。

2 ポリ容器(溶解液)の透明フィルムをはがし、キャップを取り、溶解液を全量ガラス瓶の中へ注いでお薬を溶かしてください。

3 ポリ袋からスプレーノズルを取り出してガラス瓶にセットし、しっかり閉めてください。

両手でしっかり持ってください。

溶解液を押し出す

簡単に溶けます。

溶かしたあとは凍結を避けて10℃以下の冷暗所(冷蔵庫など)に入れて保存してください。なお、薬剤の安定性の面から2週間以内にご使用ください。

〔最初にお使いになる時〕

最初にお使いになる時は、立てた状態で液が出るまで(5回程度)しっかり空押ししてから、ご使用ください。(2回目以降の使用時には、この操作は必要ありません。)

液が出るまで空押ししてください。

1 患部および周辺を洗浄し、水分をふきとって清潔にしておきます。

2 最大径6cm以内の患部には、1日1回約5cm離して5噴霧してください。

患部から約5cm離してスプレーします。

スプレー容器はできるだけ立てて使用してください。

患部へは1日1回一度に5噴霧します。

3 スプレーしたあとは、30秒程度待ってから、患部を被覆材*でおおってください。

〔薬液が少なくなった時〕

① ノズルの吸い込み口が薬液につかるように、容器を傾けてください。

② 噴射口の上部は、容器とは別に回転します。噴射口をスプレーする方向に回転させ、ご使用ください。

30秒程度待ってから患部を被覆材*でおおいます。

※)被覆材：創傷面(潰瘍面や傷口)を保護するためのおおうものです。フィルム材、ドレッシング材、ガーゼなどがあります。

- 使用後は透明キャップをし、保存袋に入れて、凍結を避け10℃以下の冷暗所(冷蔵庫など)に入れて保存してください。なお、薬剤の安定性の面から2週間以内にご使用ください。
- 患部が6cm(最大径)を超える場合は、最初のスプレー面にできるだけ重ならないよう、スプレーしてください。
- 目、鼻、口にはスプレーしないでください。万一、スプレーした場合は、水で洗い流してください。

